Aus der Kinderchirurgischen Klinik der Universitäts-Kinderklinik München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Professor Dr. W. Ch. Hecker

und der

Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg
Direktor: Professor Dr. Dr. F. Linder

Der Plasmaspiegel des freien Adrenalins und Noradrenalins in der prä-, intra- und postoperativen Phase in den verschiedenen kindlichen Altersabschnitten sowie bei Erwachsenen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jürgen Körner
aus
Heidelberg

München 1972

Aus der Kinderchirurgischen Klinik der Universitäts-Kinderklinik München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Professor Dr. W. Ch. Hecker

und der

Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg
Direktor: Professor Dr. Dr. F. Linder

Der Plasmaspiegel des freien Adrenalins und Noradrenalins in der prä-, intra- und postoperativen Phase in den verschiedenen kindlichen Altersabschnitten sowie bei Erwachsenen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jürgen Körner
aus
Heidelberg

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. G. Hollmann

Mitberichterstatter: Professor Dr. W. Ch. Hecker

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. JULI 1972

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung 1

B. Biochemie der Katecholamine 2

1. Aufbau der Katecholamine 2
2. Freisetzung der Katecholamine 3
3. Wirkung der Katecholamine 4
4. Abbau der Katecholamine 5

C. Besonderheiten des kindlichen Organismus 6

D. Methodik 7

1. Methoden der Katecholaminbestimmung im Plasma 7
2. Methodik bei den eigenen Untersuchungen 8
   a) Zubehör und Reagenzien 9
   b) Blutentnahme 10
   c) Herstellung der Säulen 11
   d) Säulenpassage 11
   e) Elution 12
   f) Nachweisreaktion 12
   g) Messung 13
   h) Auswertung 13
   i) Eichwerte 14
   k) Empfindlichkeit der Methode 14
   l) Statistik 14
3. Durchführung der klinischen Untersuchungen 14

E. Ergebnisse 16

1. Ergebnisse der Adrenalinbestimmungen 22
2. Ergebnisse der Noradrenalinbestimmungen 26

F. Diskussion 31

1. Bedeutung der Katecholamine im frühen Lebensalter 31
2. Einfluß der Narkose und der Prämedikation 33
3. Operation und postoperative Phase 34
4. Die Bedeutung der erhöhten Reaktivität des sympathiko-adrenergen Systems im frühen Lebensalter 35

G. Zusammenfassung 36

H. Literaturverzeichnis 37

I. Lebenslauf 42

A. Einleitung

Im Rahmen dieser Arbeit wird durch Verlaufskontrollen vor, während und nach Operationen untersucht, ob die Reaktion des Nebennierenmarkes im frühen Lebensalter von der älterer Kinder und Erwachsener im Streß abweicht. Als Streßmodell dienen eingreifende und langdauernde Operationen. Es handelt sich vorwiegend um abdominalchirurgische Eingriffe. Dabei werden die freien Katecholamine im Plasma gemessen.

Nachdem Cannon 1914 den Begriff der "emergency function" geprägt hat, erkannte man durch die Untersuchungen von Selye, daß dem sympatho-adrenalen System eine außerordentlich wichtige Rolle bei der homöostatischen Regulation zahlreicher Organfunktionen in Notfallsituationen zukommt. Es liegen viele Arbeiten vor, in denen das Verhalten von Adrenalin und Noradrenalin sowohl im normalen Lebensrhythmus als auch unter Belastung beschrieben werden. Soweit die Untersuchungen Verlaufskontrollen bei Kindern im frühen Lebensalter zum Inhalt haben, erfolgen die Katecholaminbestimmungen fast ausschließlich im Urin. Verlaufsmessungen von Adrenalin und Noradrenalin im Plasma übere längere Zeiträume bei ausgedehnten operativen Eingriffen im frühen Kindesalter liegen bis heute nicht vor.

B. Biochemie der Katecholamine

1. Aufbau der Katecholamine

Mit Hilfe der Markierung durch Isotopen konnte geklärt werden, daß Noradrenalin und Adrenalin aus den Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin im Körper synthetisiert werden (Blaschko, 1959).

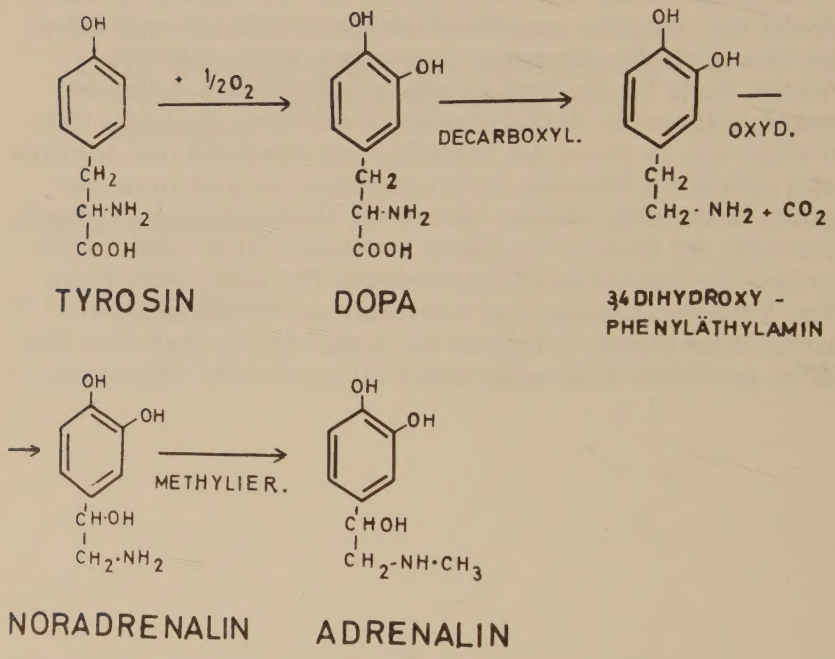

Abb. 1: Syntheseweg von Adrenalin und Noradrenalin nach Blaschko (1959)

Die natürlich vorkommenden Katecholamine sind linksdrehend, während die rechtsdrehenden Formen praktisch biologisch inaktiv sind. Die für die Biosynthese der Katecholamine notwendigen Enzyme sind in den Zellen des Nebennierenmarkes und in den sym-

pathischen Neuronen enthalten. (Blaschko, 1959). Außerdem sind die extramedullär gelegenen chromaffinen Gewebe zur Biosynthese befähigt. Die N-Methylierung von Noradrenalin zu Adrenalin findet fast ausschließlich in den Zellen des Nebennierenmarkes statt. Diese Fähigkeit erlangt die Medulla erst in ausgereiftem Zustand. Das fötale Nebennierenmark bildet überwiegend Noradrenalin. Adrenalin wird bei Gewebsuntersuchungen nur in geringen Anteilen gefunden (West u. Mitarb., 1951, Greenberg u. Lind, 1961). Der Adrenalinanteil steigt mit zunehmendem Lebensalter und erreicht im Erwachsenenalter ein Verhältnis von etwa 4 : 1 (Adrenalin zu Noradrenalin) (West u. Mitarb., 1951). Die Synthese des Adrenalins im Nebennierenmark steht offenbar unter der Kontrolle des ACTH und der Corticosteroide (Wurtman u.Axelrod, 1966). Es ist sehr wahrscheinlich, daß Adrenalin und Noradrenalin getrennt in verschiedenen Zellen der Medulla gespeichert werden. (Blaschko u. Mitarb., 1955, Weiss u. Schumann, 1970).

2. Freisetzung der Katecholamine

Die Freisetzung der Katecholamine aus der Medulla ins Blut erfolgt durch nervale Reize über den Nervus splanchnicus (Mangan u. Mason, 1958). Als übergeordnetes Zentrum wird die laterale Region des Hypothalamus angenommen (Weiss u. Schumann, 1970). Die Sekretion kann durch eine Vielzahl verschiedener Reize stimuliert werden. So durch Hypoglykämie bzw. durch Insulin (Goldfien u. Mitarb., 1961), wobei hauptsächlich Adrenalin freigesetzt wird. Bei folgenden Schockformen werden erhöhte Katecholaminspiegel gefunden: Beim hämorrhagischen Schock (Manger u. Mitarb., 1957, Close u. Mitarb., 1958, Hardaway 1967), beim anaphylaktischen Schock (Manger u. Mitarb., 1957), beim Endotoxinschock. Nikotin, Kaliumchlorid und verschiedene Medikamente stiumulieren ebenfalls die Sekretion (Woods u. Mitarb., 1956). Orthostatische Belastung, körperliche Arbeit (von Euler u. Hellner 1952) und psychische Erregung (von Euler 1954) setzen die Ausschüttung der Katecholamine in Gang. Anaesthesie mit Chloroform oder Äther (Richardson u. Mitarb., 1957) stärkerer Sauerstoffmangel (Rapela u. Houssay, 1952, Cheek, 1963). Hypothermie (Stern u. Mitarb., 1965), Operationstrauma (Hammond u.

Mitarb., 1956) sowie verletzungsbedingte Knochen- und Weichteilzerstörungen (Young u. Gray, 1956) stimulieren das sympathoadrenale System. An den adrenergen Synapsen des sympathischen Nervensystems wird die Freisetzung des Noradrenalins durch nervale Reize ausgelöst.

3. Wirkung der Katecholamine

Die Funktion der Katecholamine kann einmal als Wirkung auf den Stoffwechsel, zum anderen als Übermittlung nervaler Reize an den adrenergen Synapsen des sympathischen Nervensystems gesehen werden. Von den zahlreichen Wirkungen, die die Katecholamine besitzen, sollen hier einige wesentliche herausgegriffen werden. Die Katecholamine führen zu einer Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs in Muskulatur und Fettgewebe sowie in allen wichtigen Organen besonders im Herzen. Dabei spielt Noradrenalin im frühen Lebensalter eine besondere Rolle. Im Zusammenhang mit der temperatursteigernden Wirkung, der in diesem Lebensalter eine sehr wichtige Bedeutung zukommt, (Karlberg u. Mitarb., 1962, Stern u. Mitarb., 1965) wird auch eine starke Vermehrung des Sauerstoffverbrauches beobachtet. Diese Wirkung des Noradenalins konnte im Tierexperiment nachgewiesen werden, wobei eine Korrelation des Noradrenalineffektes zum Lebensalter besteht (Scopes u. Tizard, 1963). Karlberg u. Mitarb. (1962) konnten auch bei neugeborenen Kindern eine entsprechende Noradrenalinreaktion sehen. Bei Erwachsenen steht die Sauerstoffkonsumptionswirkung des Noradrenalins zugunsten des Adrenalins ganz im Hintergrund.

Außerdem stimulieren die Katecholamine, dabei besonders Adrenalin, die Glykogenolyse in der Leber und der Skelettmuskulatur. Sie erzeugen ferner eine Lipolyse.

Die unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin können durch das Vorliegen verschiedener Rezeptoren (alpha- und beta-Rezeptoren) am Erfolgsorgan erklärt werden (Ahlquist, 1948). Adrenalin kann zu beiden Rezeptoren

in Beziehung treten. Noradrenalin ist ein weitgehend spezifischer beta-Stimulator. Rezeptoren mit gleicher charakteristischer Reizbarkeit können, je nach Erfolgsorgan, entweder stimulierende oder hemmende Impulse vermitteln (Lydtin, 1967, Meesmann u. Mitarb., 1967, Gebhardt, 1969). Diese Erkenntnisse sind durch die Entwicklung spezifischer alpha- und beta- Rezeptorenblocker bewiesen worden. Adrenalin hat am Herzen eine positiv chronotrope und inotrope Wirkung, was in der Zunahme des Herz-Zeit-Volumens, der Herzfrequenz und des arteriellen Druckes deutlich wird, wobei die periphere Vasodilatation überkompensiert wird (Meesmann u. Mitarb., 1967). Noradrenalin bewirkt dagegen eine prompte Erhöhung des mittleren Blutdruckes, also des systolischen und des diastolischen Druckes, durch Vergrößerung des peripheren Widerstandes infolge einer Vasokonstriktion.

4. Abbau der Katecholamine

Aus dem Blut werden die Katecholamine rasch von den Geweben aufgenommen und dort teilweise gespeichert und abgebaut. Zwei Enzyme steuern die Metabolisierung. Die Monoaminooxydase (MAO), die sich vor allem im Intestinaltrakt, in Leber, Nieren und im Gehirn befindet, katalysiert die oxydative Desaminierung. Die Catecholmethyltransferase (CMT), vor allem in der Leber und in den Nieren gespeichert, bewirkt die Übertragung von Methylgruppen (Blaschko u. Mitarb., 1937, Armstrong u. Mitarb., 1957).

Der Hauptabbauweg führt über Normetanephrin und Metanephrin zu 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglykolaldehyd und über eine weitere Zwischenstufe zur Vanillinsäure. Ein Teil kann schon vorher in 3-Methoxy-4-hydroxy-mandelsäure übergehen, wohin auch der zweite Abbauweg führt.

Adrenalin und Noradrenalin werden nur in der Größenordnung von 3 - 7 % in freier Form mit dem Urin ausgeschieden (von Euler, 1954). Der größte Teil der Katecholamine erscheint als Vanillinmandelsäure (etwa 42%) (von Euler, 1956). Der übrige Anteil wird in Form von freien und an Glucuron- und Schwefelsäure konjugierten oben aufgeführten Metaboliten gefun-

den (von Euler, 1954, Axelrod, 1958). In der Zusammensetzung bestehen allerdings, dem jeweiligen Lebensalter korreliert, erhebliche Unterschiede. Am stärksten weicht die Zusammensetzung der einzelnen Metaboliten, verglichen mit Erwachsenen im frühen Lebensalter ab (Ritzel u. Hunzinger, 1963, Voorhess, 1967).

C. Besonderheiten des kindlichen Organismus

Im frühen Kindesalter bestehen anatomische und funktionelle Besonderheiten, die bei allen vergleichenden Untersuchungen mit Erwachsenen berücksichtigt werden müssen. Hier interessieren besonders Organfunktionen verbunden mit Stoffwechselintensitäten. Die Leber des Neugeborenen zeigt eine relativ starke Unreife und Enzymschwäche. So ist die Eliminationshalbwertszeit von Bilirubin im Vergleich zu älteren Kindern um das Fünffache erhöht, bei gleichzeitig verstärktem endogenem Zustrom (Gladke, 1970). Ähnliches gilt für andere Substanzen und Medikamente, die über die Leber ausgeschieden werden. Außerdem erfolgt schon unter der Geburt ein starker Abfall des Leberglykogens auf etwa 10 %.
Die Nieren unterliegen ebenfalls einer Reifung, sowohl in der glomerulären Filtration als auch in der tubulären Sekretion (Gladke, 1970). Am physiologischen Gewichtsverlust kann eine Störung des Wasserhaushaltes gesehen werden, was auf den verzögerten Abbau der mütterlichen Steroide zurückgeführt wird (Gladke, 1970). Dies ist verbunden mit einer Insuffizienz der Nebennierenrindenfunktion (Mitchell, 1967). Die Lungengefäße reagieren auf Katecholamine viel stärker vasokonstriktorisch als die älterer Kinder. Besonders störanfällig ist das Säure-Basen-Gleichgewicht, wobei Verschiebungen im Wasser- und Elektrolythaushalt die Regel sind (Riegel, 1969, Hollmann u. Mitarb. 1970).
Die Unfähigkeit der Früh- und Neugeborenen, ihre Körpertemperatur bei besonderen Anforderungen konstant zu halten, ist lange bekannt. Erhebliche Abweichungen der Reaktion des sympatho-adrenalen Systems im Operationsstreß, verglichen mit dem Verhalten Erwachsener sind zu erwarten.

D. Methodik

1. Methoden der Katecholaminbestimmung im Plasma

Für die Bestimmung der Katecholamine im Plasma steht eine Reihe biologischer und chemischer Methoden zur Verfügung. Bei den biologischen Verfahren wird das unterschiedliche Verhalten von verschiedenen Organen und Tieren auf Adrenalin und Noradrenalin getestet. So z.B. am Blutdruck der Ratte nach Vorbehandlung mit Ganglienblockern. Für klinische Untersuchungen sind die chemischen Methoden vorteilhafter. Besonders geeignet erscheinen die fluorometrischen Bestimmungsmethoden wegen ihrer hohen Spezifität und Empfindlichkeit. Zwei Methoden seien aufgeführt.

Die Äthylendiaminmethode beruht auf der Bildung stark fluoreszierender Kondensationsprodukte der aus den oxydierten Katecholaminen entstandenen Chrome (Noradreno- und Adrenochrom) mit Äthylendiamin (Weil-Malherbe u. Bone, 1957, 1961). Da auch Dopamin mitkondensiert wird, ist seine vorherige Abtrennung angezeigt (Weil-Malherbe, 1961). Unter Ausnützung der verschiedenen Fluoreszenzmaxima können Adrenalin und Noradrenalin beziehungsweise ihre Kondensationsprodukte differenziert quantitativ bestimmt werden (Weil-Malherbe, 1961).

Bei der Trihydroxyindolmethode werden die Katecholamine ebenfalls durch ein Oxydationsmittel zu Adreno- und Noradrenochrom oxydiert (Lund, 1949). Daraus entstehen im alkalischen Milieu die stark gelb-grün fluoreszierenden Trihydroxyindole Noradreno- und Adrenolutin (Bertler u. Mitarb., 1958, von Euler, 1959, Häggendal, 1963). Da Adreno- und Noradenolutin ein unterschiedliches Fluoreszenzmaximum bei verschiedenen Anregungsspektren besitzen, können sie im gleichen Ansatz quantitativ differenziert werden (Cohen u. Goldenberg, 1957, Price u. Price, 1957). Der gesamte Oxydationsgang läuft für Noradrenalin wie folgt ab. Da für Adrenalin analog derselbe Reaktionsmechanismus erfolgt, wird keine gesonderte Darstellung gebracht.

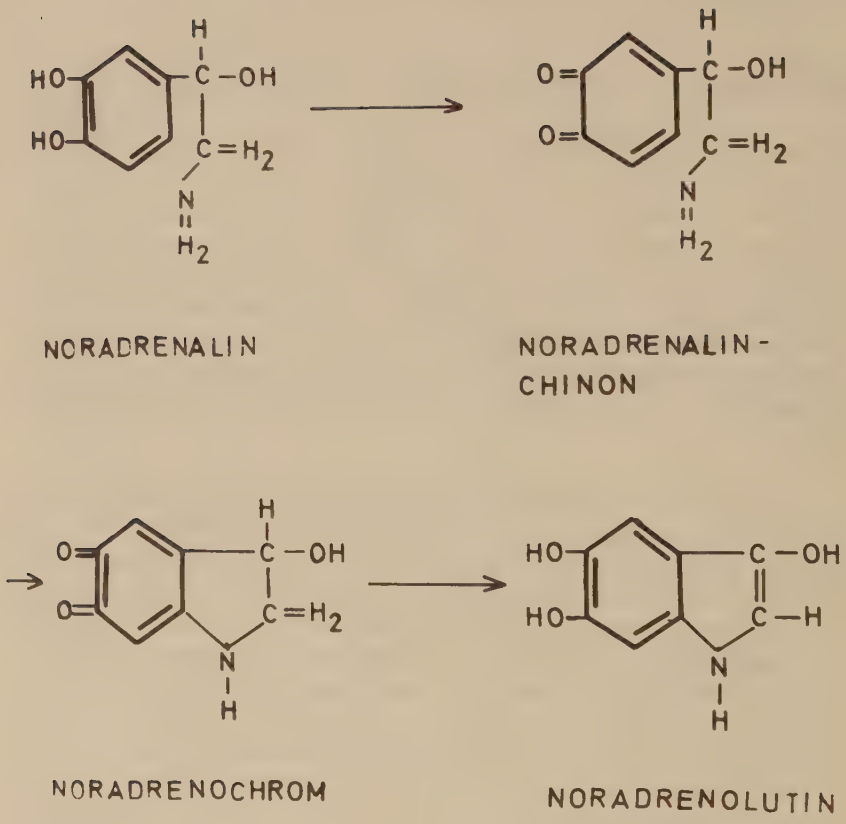

Abb. 2: Entstehung von Noradrenolutin (aus Kuschke, 1961 nach de Schaepdryver 1958).

2. Methodik bei den eigenen Untersuchungen

Zur Bestimmung des freien Adrenalins und Noradrenalins im Plasma wird die von Bertler u. Mitarb. (1958) und Häggendal (1963) angegebene Trihydroxyindolmethode angewendet. Diese Methode wird durch die Modifikation von Endel und Hollmann (1970) an die bei Verlaufskontrollen bei kleinen Kindern geringen verfügbaren Plas-

mamengen adaptiert. Das benötigte Blutvolumen beträgt je nach Hämatokrit 2 - 4 ml für eine Analyse.

a) Zubehör und Reagenzien

1. Spektralfluorometer mit zwei Monochromatoren, Fa. C. Zeiss Oberkochen / Württemb.), siehe Abb.3
2. Destillationsapparat der Fa. Original Hanau Quarzlampen G.m.b.H. zur Herstellung von aqua quartdestillata.
3. Quarzküvetten MF 4 mit gleichem Küvettenleerwert.
4. pH-Meter, Fa. Bekman mit Mikromeßelektrode (Einstabmeßkette Fa. Schott, Mainz).
5. Glaswolle
6. Zentrifuge
7. Pasteurpipetten, Länge 215 mm, oberer Durchmesser 0,6 mm.
8. Rekordspritzen mit Luer-Lock-Ansatz, 5 ml.
9. Kunststoffschlauch zur Adaptation von Spritze und Pasteurpipette.
10. Geeichte Glasbecher der Fa. Schott, Mainz.
11. Kationenaustauscher AG 50 W-8, minus 400 mesh, Fa.Bio-Rad.
12. Quartdest. Wasser.
13. HCl, 0,005 N, 1 N, 2 N.
14. NaOH, 2 N und 1% EDTA (Titriplex II), NaOH 10 N.
15. Perchlorsäure 4 N.
16. Phosphatpuffer, 0,1 M, pH 6,5 und 0,1% EDTA (Titriplex II).
17. K_2CO_3, 5 N.
18. $K_3Fe(CN)_6$, 0,25%.
19. Na_2SO_3, 12,5 g in 50 ml H_2O gelöst, 6 Tage haltbar.
20. BAL-Na_2SO_3-Lösung, 0,05 ml BAL zu 10 ml Na_2SO_3-Lösung 2 Stunden haltbar, BAL = 2,3-Dimercaptopropanol-1, Fa.Merck.
21. L-Adrenalinhydrogen-L-tartrat, Fa. Schuchardt.
22. L-Noradrenalintartrat, Fa. Serva.

23. $CuCl_2$-Lösung, 0,0025 %.

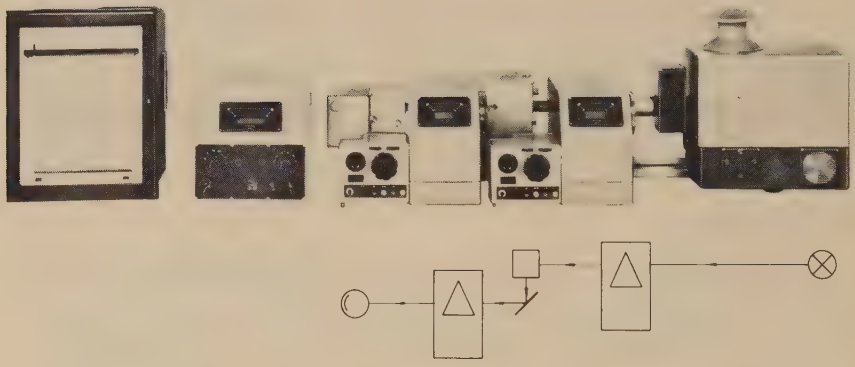

Abb. 3: Spektralfluorometer mit zwei Monochromatoren, Fa. C. Zeiss (Werkfoto)

b) Blutentnahme

Zu den vorgesehenen Zeiten werden aus einem in der Vena cava inferior liegenden Katheder 2-4 ml Blut mit einer heparinisierten* Plastikspritze entnommen. Kleine Proben zur Bestimmung des Hämatokrit, des Hb-Gehaltes und des Säurebasenhaushaltes werden abgezweigt. Danach wird das Blut in vorgekühlten Plastikröhrchen 2-4 Min. bei 15 000 U/Min. zentrifugiert. Die abpipettierte und gemessene Serummenge wird mit 1/10 ihres Volumens 4 N Perchlorsäure versetzt und etwa 5 Min. gekühlt. Danach wird noch einmal kurz zentrifugiert, der klare, enteiweißte Überstand abgegossen und in Plastikröhrchen bei -20^{o} C. bis -25^{o} C. eingefroren. Schnelles Vorgehen ist wichtig, da die Katecholamine sehr rasch autooxydie-

* Heparin = Liquemin ^{R} Fa. Hoffmann – La Roche

ren. Dieser Abbau von Adrenalin und Noradrenalin wird bei Wärme, in Gegenwart von Schwermetallspuren und besonders von Hydroxylionen beschleunigt (Weil-Malherbe, 1961), weshalb schnellstmögliches Zentrifugieren, Ansäuern auf pH unter 3 und Kühlung nötig sind.

c) Herstellung der Säulen

Bei den als Säulen dienenden Pasteurpipetten wird das ausgezogene Ende auf 2 cm gekürzt. Diese Öffnung wird durch Zuschmelzen über dem Bunsenbrenner soweit verkleinert, daß die nachgestopfte Glaswolle nicht herausgeschwemmt werden kann. Dann erfolgt das blasenfreie Einfüllen von 50 mg Austauscherharz mit Aqua quartdestillata. Anschließend werden die Säulen mit 3 ml Aqua quartdestillata und 3 ml Phosphatpuffer durchgespült, wobei die Durchflußgeschwindigkeit mit Hilfe der Rekordspritzen erhöht werden kann. Vor der Säulenpassage des Serums wird wieder mit Aqua quartdestillata aufgefüllt, um den Flüssigkeitskonus nicht unter das Kunstharzniveau sinken zu lassen, was Blasenbildung im Austauscherharz zur Folge hat. Alle Reagenzien werden mit Kunststoffspritzen, die mit einem kurzen Kunststoffkatheter versehen sind, eingefüllt, um jeden Kontakt mit Metall zu vermeiden.

d) Säulenpassage

Das eingefrorene Plasma, das 2 bis 3 Wochen ohne Katecholaminverlust aufbewahrt werden kann, wird aufgetaut und sofort mit K_2CO_3 auf pH 5,5 eingestellt. Die pH-Messungen werden mit einem stets neu zu eichenden, empfindlichen pH-Meter mit Mikromeßelektrode durchgeführt. Sobald sich das entstehende Kaliumperchlorat abgesetzt hat, wird der klare Überstand abpipettiert und durch die Säule gegeben. Dabei kann durch Druck eine Durchflußgeschwindigkeit von ca. 1 ml/5 Min. eingehalten werden. Dadurch erfolgt eine sichere Adsorption der freien Katecholamine an den Ionenaustauscher, während das gebundene Adrenalin und Noradrenalin den Kunstharz passieren.

e) Elution

Der Rest des die Säule passierenden Serums wird mit 3 ml Phosphatpuffer und mit 3 ml Aqua quartdestillata durch den Ionenaustauscher gespült. Anschließend kann sofort die Elution der Katecholamine mit 3 ml 1 N HCl durchgeführt werden. Eine Erhöhung der Durchflußgeschwindigkeit über den hydrostatischen Druck hinaus erfolgt nicht. Adrenalin und Noradrenalin werden bei einem pH-Wert unter 2,3 eluiert. An dieser Stelle soll vermerkt werden, daß eine genaue Eichung der Säulen vorausgehen muß. Damit wird die Kunstharzmenge bestimmt, bei der eine vollständige Adsorption der Katecholamine erfolgt. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde eine optimale Kunstharzmenge von 50 mg ermittelt. Der Feuchtigkeitsgehalt des Austauscherharzes muß für alle Untersuchungen durch geeignete Aufbewahrung konstant gehalten werden.

f) Nachweisreaktion

Das Eluat wird in einem graduierten Glasbecher aufgefangen und in Meß- und Leerwert geteilt. Beide Proben werden mit K_2CO_3 auf pH 6,5 eingestellt und wie folgt weiterbehandelt:

	Meßwert	Leerwert
Phosphatpuffer	50 µl	50 µl
$CuCl_2$	20 µl	20 µl
$K_3Fe(CN)_6$	30 µl	30 µl
	nach 3 Min.	
BAL-Na_2SO_3	60 µl	– –
NaOH 10 N	100 µl	100 µl
	nach 10 Min.	
BAL-Na_2SO_3	– –	60 µl

Nach diesem Reaktionsgang werden durch Zentrifugieren etwa vorhandene Staubteilchen eliminiert und die Messung wird sofort anschließend durchgeführt. Die fluoreszierenden Verbindungen sind jedoch über längere Zeit stabil.

g) Messung

Die Proben werden in Quarzküvetten MF 4 gleichen Leerwertes bei 395 nm und 335 nm Anregung und der Emission von 510 nm gemessen. Die Spaltbreiten betragen 1,4 und 0,2 mm. Da die Messung bei maximaler Verstärkung des Meßgerätes erfolgt, muß vor jeder Bestimmung eine Eichung des Spektralfluorometers mit einem Fluoreszenzstandard vorgenommen werden. Es gehen die jeweiligen Extinktionen in Skalenteilen in die Berechnung ein.

h) Auswertung

Die Berechnung der Konzentrationen beider Katecholamine einer Serumprobe erfolgt nach der folgenden Gleichung, bei der die Extinktionen der gemessenen Proben mit den Extinktionen bekannter Eichwerte in Beziehung gesetzt werden.
Die Auflösung der Gleichung mit zwei Unbekannten stellt sich folgendermaßen dar:

$$y\,NA = \frac{Ae_{335} \cdot D_1 - Ae_{395} \cdot D_2}{Ae_{335} \cdot NAe_{395} - Ae_{395} \cdot NAe_{335}}$$

$$y\,A = \frac{D_1 - yNA \cdot NAe_{395}}{Ae_{395}}$$

D_1 = Differenz Meßwert zu Leerwert bei 395/510 nm

D_2 = Differenz Meßwert zu Leerwert bei 335/510 nm

Ae = Adrenalineichwert bei angegebener Anregung

NAe = Noradrenalineichwert bei angegebener Anregung.

Die Konzentration der gesuchten Katecholamine wird in ng/ml angegeben (1ng = 10^{-9} g). Bei der Berechnung wird die durch den Leerwert halbierte Plasmamenge berücksichtigt.

i) Eichwerte

Es wird eine Standardlösung von Adrenalin und Noradrenalin in 0,005 N HCL jeweils frisch hergestellt. Die Konzentration beträgt 1 ng/ml für Adrenalin bzw. Noradrenalin. Der Reaktionsgang erfolgt in gleichen Volumina 1 N HCL für Meß- und Leerwert. Die Differenz der Extinktionen von Meß- und Leerwert werden sinngemäß in die obige Gleichung eingesetzt.

k) Empfindlichkeit der Methode

Die Wiederfindung beträgt für Adrenalin 70,5 % $\pm$ 3,6 %, und für Noradrenalin 63,5 % $\pm$ 3,8 %, gemessen an 30 Adrenalin- und Noradrenalinproben. Bei standardisierter Blutentnahmetechnik während der klinischen Untersuchungen entsteht bis zum Ansäuern und Kühlen des Plasmas ein Zeitverlust von 9 Minuten. Wird diese Zeit bei den Standardmessungen berücksichtigt, so sinkt die Wiederfindung auf 50,5 % $\pm$ 3,8 % für Adrenalin und 47,5 % $\pm$ 3,9 % für Noradrenalin.

l) Statistik

Die gewonnenen Meßdaten werden nach der folgenden Formel auf ihre Relevanz geprüft (Sachs, 1969):

$$\text{Standardabweichung (s)} = \frac{E\,(\bar{y} - y)^2}{n - 1}$$

3. Durchführung der klinischen Untersuchungen

Für die klinischen Untersuchungen werden nur Patienten ausgewählt, bei denen große und langdauernde operative Eingriffe durchgeführt werden (s.Tabb. 2 - 6). Außerdem werden keine Patienten, die an Hypertonie leiden, eine Herzinsuffizienz haben oder wegen Herz-

fehlern zur Operation vorgesehen sind, in das Untersuchungsgut miteinbezogen.

Am Operationstag oder am Tage vor der Operation wird ein Poliäthylenkatheter in Lokalanästhesie durch die Vena saphena magna in die Vena cava caudalis soweit eingeführt, daß die Katheterspitze cranial der Einmündung der Venae suprarenales zu liegen kommt. Diese Entnahmetechnik wird gewählt, um zu definierten Zeiten von einer konstanten Stelle Blut für die Katecholaminbestimmungen entnehmen zu können. Die Patienten erhalten eine Fluothan*-Lachgas-Narkose und eine auf das Körpergewicht berechnete Prämedikation von Atropin bei Erwachsenen und großen Kindern und von Bellafolin** bei Neu- und Frühgeborenen sowie Säuglingen. Bei den großen abdominal-chirurgischen Eingriffen werden die Kranken intermittierend relaxiert.

Blut für die Analysen wird zu folgenden Zeiten entnommen:

Am Abend des präoperativen Tages, dem Wert nach Kathederlegung entsprechend.
Am Morgen des Operationstages
Nach Einleitung der Narkose
15 Min. nach Beginn der Operation
30 Min. nach Beginn der Operation
60 Minuten nach Beginn der Operation
Vor dem Ende der Operation
30 Min. nach Beendigung der Operation
90 Minuten nach Beendigung der Operation
Am Abend des Operationstages
1. Postoperativer Tag: Morgens, mittags, abends
2. Postoperativer Tag: Morgens, mittags, abends
3. Postoperativer Tag: Morgens, mittags, abends

* Fluothan + = 2-Brom-2-Chlor 1,1,1,-trifluoraethan, Fa. Rhein-Pharma

** Bellafolin = L-Hyoscyamin, Fa. Sandoz

E. Ergebnisse

Einteilung der Patientengruppen und deren mittlere Operationszeiten

Die Adrenalin- und Noradrenalinbestimmungen im Plasma werden bei 14 erwachsenen Patienten im Alter von 17 bis 65 Jahren, bei 10 Kindern im Alter von 13 Monaten bis 11 Jahren, bei 9 Säuglingen im Alter von 2 bis 12 Monaten, bei 8 Neugeborenen im Alter von 1 bis 17 Tagen und bei 5 Frühgeborenen im Alter von 2 bis 5 Tagen durchgeführt. Die verschiedenen Patientengruppen sind in den Tabellen 2 - 6 zusammengestellt.

Bei den zur Analyse herangezogenen Patienten werden große und langdauernde chirurgische Eingriffe durchgeführt, die im Mittel bei den Erwachsenen 139 Minuten, bei den Kindern 130 Minuten, bei den Säuglingen 115 Minuten, bei den Neugeborenen 97 Minuten und bei den Frühgeborenen 90 Minuten dauern (s. Tab. 1). Demnach sind die mittleren Operationszeiten bei den Neu- und Frühgeborenen etwas kürzer als bei den Erwachsenen, den Kindern und bei den Säuglingen.

Erwachsene	n = 14	139 Min.
Kinder	n = 10	130 Min.
Säuglinge	n = 9	115 Min.
Neugeborene	n = 8	97 Min.
Frühgeborene	n = 5	90 Min.

Tab. 1: Durchschnittliche Operationszeiten der 5 untersuchten Gruppen.

Es folgen die Aufstellungen der untersuchten Patientengruppen nach Namen, Krankenblattnummer, Alter, Geschlecht, Gewicht, Art und Dauer des operativen Eingriffes.

Nr.	Name	Kr.Bl.Nr.	Alter	Geschl.	Gewicht	Diagnose	Operation	Op.-Dauer
1.	L.,C.	3/7796	4 Tg.	w.	1 700 g	Nonrotation, Pankreas anulare, Ileus	Duodeno-duodenostomie, Gastrostomie	105 Min.
2.	R.,	3/8691	2 Tg.	w.	2 300 g	Membran.Jejunalverschluß, Dünndarmwandhämatom	Incis. Jej., Membranexcision, Resektion des Dünndarmwandhämatoms	110 Min.
3.	D.,M.	3/9208	5 Tg.	m.	2 260 g	Verd. auf Duodenalatresie	Laparatomie	20 Min.
4.	F.,T.	3/9421	3 Tg.	m.	2 140 g	Duodenalatresie	Dünndarmres., End-zu-Endanastomose	110 Min.
5.	L.,M.	39/983	3 Tg.	w.	2 060 g	Multiple Duodenalatresien	Dünndarmresektion, Gastrostomie	105 Min.

Tab. 2: Frühgeborene, m = männlich, w = weiblich

Nr.	Name	Kr.Bl.Nr.	Alter	Geschl.	Gewicht	Diagnose	Operation	Op.-Dauer
1.	W.,S.	3/8073	2 Tg.	w.	3 810 g	Omphalocele	Resekt.des Omphalocelensackes, Bauchdeckenverschluß	180 Min.
2.	F.,C.	3/1849	3 Tg.	w.	3 200 g	Steißbeinteratom	Teratomabtragung	65 Min.
3.	M.,G.	3/7968	17 Tg.	m.	2 620 g	Anastomosenstenose	Anastomosennachresekt.	100 Min.
4.	H.,	46/471	5 Tg.	w.	2 890 g	Malrotation	Umwandlung in Nonrotation, Appendektomie	75 Min.
5.	R.,	37/410	1 Tg.	m.	3 220 g	Dünndarmatresie, Mekoniumperitonitis	Dünndarmresektion, Gastrostomie	118 Min.
6.	O.,S.	39/848	2 Tg.	w.	2 850 g	Ösophagusatresie, Zust. nach Gastrostomie	Anastomose	75 Min.
7.	B.,	39/880	1 Tg.	w.	2 650 g	Meningomyelocele Hydrocephalus	Verschluß mit Duraplastik	60 Min.
8.	M.,G.	39/100	3 Tg.	w.	3 020 g	Duodenalstenose bei Pankreas anulare	Duodeno-duodenostomie, Gastrostomie	105 Min.

Tab. 3: Neugeborene, m = männlich, w = weiblich

Nr.	Name	Kr.Bl.Nr.	Alter	Geschl.	Gewicht	Diagnose	Operation	Op.Dauer
1.	B.,G.	3/8823	41 J.	m.	61 kg	Ileitis terminalis	Resekt.term.Ileum, Hemicolekt.,Ileotrans-versostomie	120 Min.
2.	H.,P.	3/9246	65 J.	m.	79,5 kg	Sigmakarzinom	Anus praeter transvers.	33 Min.
3.	K.,M.	3/9008	63 J.	m.	67 kg	Rectumkarzinom	Sakro-abd.Rectumamput.	135 Min.
4.	S.,E.	3/9310	37 J.	m.	73 kg	Sigmakarzinom	Sigmaresektion	135 Min.
5.	H.,A.	3/2956	37 J.	m.	69 kg	Sigma-Ca.-metast.	Sigmaresektion	200 Min.
6.	S.,H.	3/3549	40 J.	w.	65 kg	Chron.Pankreatit.	Resekt.d.Pankreas-schwanzes	120 Min.
7.	L.,M.	3/3718	52 J.	w.	62 kg	Sigmakarzinom	Sigmaresektion	145 Min.
8.	B.,R.	3/4456	41 J.	w.	57 kg	Choledocholithias.	Choledochusrevision, T-Drainage	110 Min.
9.	M.,A.	3/4334	60 J.	w.	69 kg	Sigmakarzinom, Anus praeter	Sigmaresektion Sphinkterdehnung	225 Min.
10.	C.,I.	3/4493	25 J.	w.	46 kg	Hiatushernie	Zwerchfellduplikatur	115 Min.
11.	L.,E.	3/4483	31 J.	m.	90 kg	Pankr.-Konglom.-tumor	Laparatomie	65 Min.
12.	F.,J.	3/4625	40 J.	m.	—	Hint.Hüftgel.-lux-fraktur re.	Hüftverschraubung	95 Min.
13.	S.,W.	3/4446	38 J.	m.	—	Oberschenkel-stückfraktur	Winkel-Pl.-Osteosynth.und Kompressionsosteosynth.	210 Min.
14.	F.,G.	3/4864	17 J.	w.	41 kg	Colitis ulcerosa	Colektomie	240 Min.

Tab. 4: Erwachsene Patienten, m = männlich, w = weiblich

Nr.	Name	Kr.Bl.Nr.	Alter	Geschl.	Gewicht	Diagnose	Operation	Op.-Dauer
1.	W.,L.	3/4409	7 3/4 J,	w.	35,7 kg	Hämangiopericytom re.Beckenschaufel	Resekt.os ileum re. u. Hüftgel.,Oberschenkel-extension	132 Min.
2.	K.,W.	3/3298	11 J.	m.	37,9 kg	Wilmstumor re.	Tumorexstirpation, Cavateilresektion	195 Min.
3.	R.,K.	3/1912	11 J.	m.	49,0 kg	NNR-Tumor li.	NN-Exstirpation li., Nephrektomie li.	230 Min.
4.	S.,U.	3/9501	5 1/4 J.	w.	15,0 kg	Paral. Ileus	Laparotomie	52 Min.
5.	G.,A.	3/9415	13 Mt.	m.	7,75 kg	Steißbeinteratom	Abdom.-sacro-abdomin. Teratomexstirpation	140 Min.
6.	H.,R.	3/9146	4 3/4 J.	m.	16,2 kg	Kongen.Zwerchfell-def., sek.Megacol.	Defektverschluß, Sphinkteromyotomie	130 Min.
7.	S.,G.	3/8172	1 3/4 J.	w.	9,75 kg	Portale Hypertens.	Splenekt.,Varizenum-stech.	105 Min.
8.	L.,A.	39/322	5 J.	m.	24,0 kg	Morb.Werlhof	Splenektomie	70 Min.
9.	B.,A.	39/749	9 1/4 J.	w.	16,0 kg	Leberci., Varizenbl.	Abdom.Varizenum-stechung	235 Min.
10.	B.,P.	39/722	4 1/4 J.	w.	16,0 kg	Ileus n.Appendekt.	Lösung d.Adhäsionen	43 Min.

Tab. 5: Kinder, m = männlich, w = weiblich

Nr.	Name	Kr.Bl.Nr.	Alter	Geschl.	Gewicht	Diagnose	Operation	Op.-Dauer
1.	W.,K.	3/9329	8 Mt.	m.	9 000 g	Invagination	Dünndarmresektion	85 Min.
2.	K.,M.	3/9580	12 Mt.	m.	6 440 g	Hiatushernie	Retroösophageale Hiatusplastik, PE. Leber	60 Min.
3.	K.,T.	3/9416	8 Mt.	m.	7 170 g	Relaxat.diaphrag.	Zwerchfellraffung	65 Min.
4.	H.,M.	3/4075	5 Mt.	m.	5 310 g	Anal-u.Rectumatresie, Recto-vesic.Fistel, Anus praeter	Abdomino.perinealer Durchzug, mit Anuspraeter-Rückverlagerung	195 Min.
5.	G.,K.	3/8966	10 Mt.	m.	9 140 g	Thoraxwanddefekt	Rippenplastik	185 Min.
6.	W.,U.	3/8645	2 Mt.	m.	3 600 g	Gallengangsatresie, situs inversus	Laparotomie, PE. Leber	80 Min.
7.	S.,M.	3/8572	4 Mt.	m.	7 930 g	Analatresie, Anus praeter	Rectosigmoidektomie, abd.-perinealer Durchzug	145 Min.
8.	C.,E.	3/8552	4 Mt.	m.	4 180 g	Invagination	Coecostomie,Appendekt.	62 Min.
9.	J.,C.	3/8053	8 Mt.	w.	6 480 g	Megacolon, Anus praeter	Hemicolektomie, Anuspraeter Rückverlagerung	155 Min.

Tab. 6: Säuglinge, m = männlich, w = weiblich

1. *Ergebnisse der Adrenalinbestimmungen*

Der Plasmaspiegel des Adrenalins liegt bei den erwachsenen Patienten am Morgen des Operationstages im Mittel bei 1,19 ng/ml. Unter der Narkose ist ein geringer Anstieg auf 1,32 ng/ml zu beobachten. Die Werte während der Operation unterscheiden sich nur geringfügig vom Ausgangswert. Der höchste Wert wird 30 Minuten nach Ende der Operation mit 1,86 ng/ml erreicht. 90 Minuten nach Operationsende fällt der Adrenalinspiegel leicht auf 0,98 ng/ml ab und bleibt auch am Abend auf dieser Höhe. Die während des ersten und zweiten postoperativen Tages gemessenen Adrenalinwerte bewegen sich um den Ausgangsspiegel. Kein Meßwert unterscheidet sich signifikant vom Ausgangswert (s. Abb. 4 und Tab. 7).

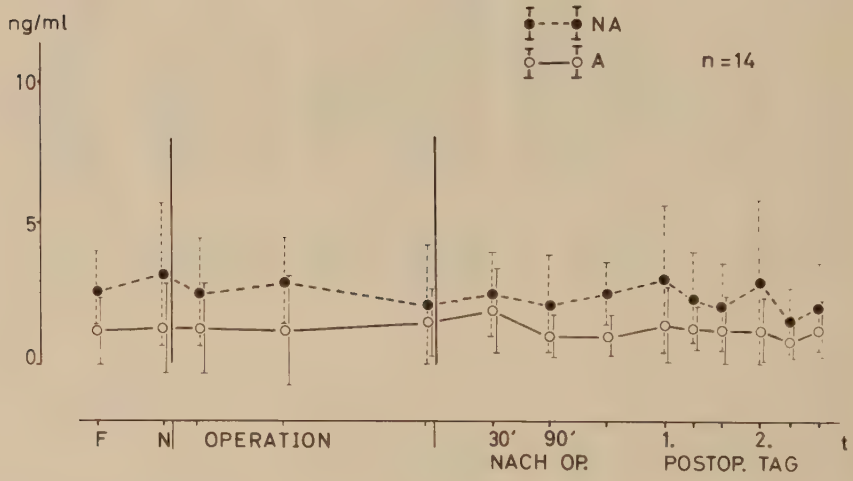

Abb. 4: Plasmaspiegel des Adrenalins (A) und Noradrenalins (NA) bei Erwachsenen. F = Frühwert, N = Wert nach Narkoseeinleitung. Die senkrechten Linien markieren die mittleren Operationszeiten.

Bei der Gruppe der Kinder beträgt der Ausgangswert des Plasmaadrenalins 1,94 ng/ml. Unter der Narkose erfolgt ebenfalls ein geringer Anstieg auf 2,41 ng/ml. Während der Operation ist nach

einem anfänglich leichtem Abfall auf 1,69 ng/ml ein geringer Anstieg bis auf 2,81 ng/ml festzustellen. Nach der Operation und an den beiden folgenden Tagen sind keine wesentlichen Abweichungen vom Ausgangswert nachweisbar. Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert können auch in dieser Gruppe nicht gefunden werden (s. Abb. 5 und Tab. 7).

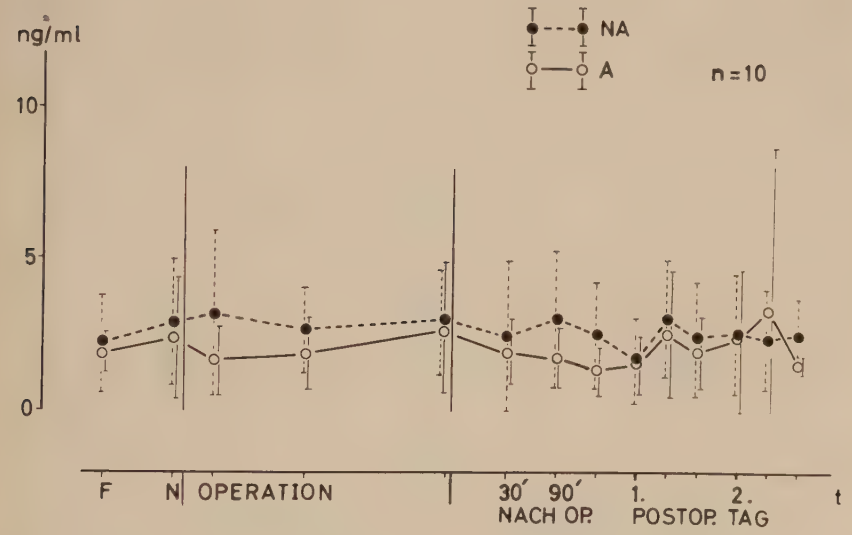

Abb. 5: Plasmaspiegel des Adrenalins (A) und Noradrenalins (NA) bei Kindern. F = Frühwert, N = Wert nach Narkoseeinleitung. Die senkrechten Linien markieren die mittleren Operationszeiten.

Der Ausgangswert des Plasmaadrenalins bei den Säuglingen beträgt 2,96 ng/ml. Nach Einleitung der Narkose fällt er leicht auf 2,33 ng/ml ab. Unter der Operation erfolgt ein Anstieg auf 6,77 ng/ml. Dieser Wert wird annähernd mit 5,74 und 6,66 ng/ml bis zum Operationsende beibehalten. In der frühen postoperativen Phase kommt es zu einem Abfall auf 4,02 ng/ml. Bis zum Abend sinken die Werte weiter bis auf 2,31 ng/ml ab. Am ersten und zweiten postoperativen Tag liegen die Meßwerte wieder unmittelbar

im Ausgangsbereich. Sowohl der höhere Ausgangswert verglichen mit dem der Erwachsenen, als auch das erheblich höhere Niveau während der Operation verglichen mit dem Ausgangswert der eigenen Gruppe, zeigen keine statistisch sicheren Unterschiede, was durch die starke Streuung der Meßwerte erklärbar ist (s. Abb. 6 und Tab. 7).

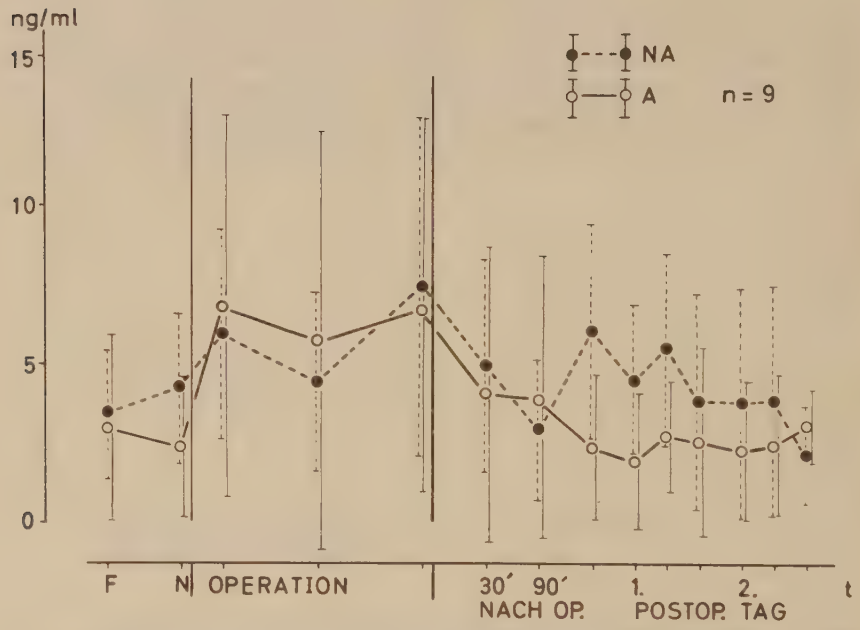

Abb. 6: Plasmaspiegel des Adrenalins (A) und Noradrenalins (NA) bei Säuglingen. F = Frühwert, N = Wert nach Narkoseeinleitung. Die senkrechten Linien markieren die mittleren Operationszeiten.

Bei den Neugeborenen beträgt der Ausgangswert, der identisch ist mit der Blutentnahme nach Einführen des Katheters, 1,91 ng/ml. Nach Beginn der Narkose bleibt der Adrenalinspiegel in dieser Höhe. Während der Operation ist ein kontinuierlicher Anstieg auf 3,09 ng/ml am Anfang bis auf 5,33 ng/ml am Ende zu beobachten. Nach der Operation setzt ein Abfall der Adrenalinkonzentration auf 2,39 ng/ml ein. Am Abend und an den folgenden beiden Tagen liegen die Meß-

werte im Ausgangsbereich.

Der Anstieg des Adrenalinspiegels am Operationsbeginn verglichen mit dem Ausgangswert ist mit $p<0,05$ statistisch signifikant. Die übrigen Meßunterschiede sind wegen der höheren Abweichungen vom Mittelwert nicht statistisch zu sichern (s. Abb. 7 und Tab. 7).

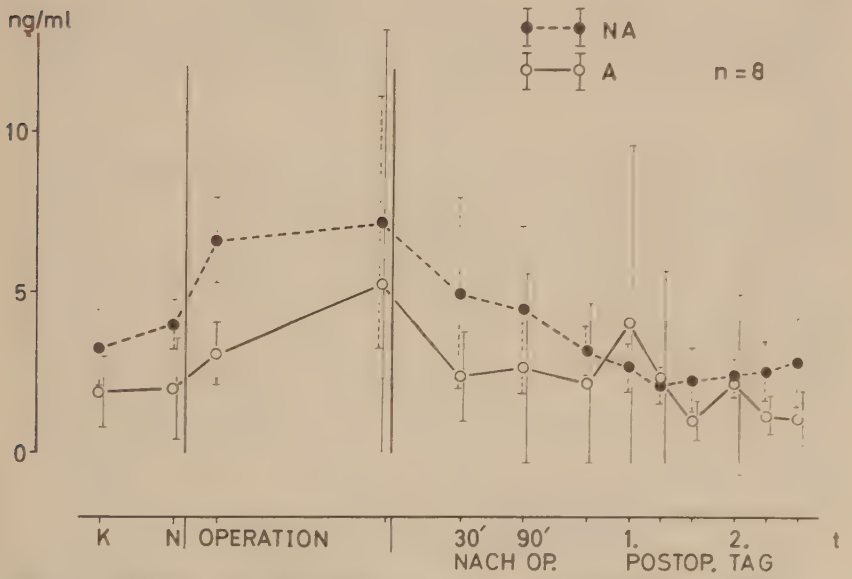

Abb. 7: Plasmaspiegel des Adrenalins (A) und Noradrenalins (NA) bei Neugeborenen. K = Wert nach Katheterlegung, N = Wert nach Narkoseeinleitung. Die senkrechten Linien markieren die mittleren Operationszeiten.

Die Gruppe der Frühgeborenen zeigt einen Ausgangswert von 3,87 ng/ml, der ebenfalls mit dem Meßwert nach Katheterlegung übereinstimmt.

Dieser höchste Ausgangswert aller Gruppen ist wegen der hohen Divergenz der Standardabweichung im Vergleich zu den entsprechenden Messungen bei den anderen Patientenkollektiven statistisch ohne Relevanz. Der Narkosewert und die Werte während der Ope-

ration unterscheiden sich nicht wesentlich vom Ausgangswert. Nach der Operation und am folgenden Tag ist ein Abfall bis auf 1,35 ng/ml am Abend des postoperativen Tages zu registrieren. Die verschiedenen Meßwerte lassen keine signifikanten Unterschiede zum Ausgangswert erkennen (s. Abb. 8 und Tab. 7).

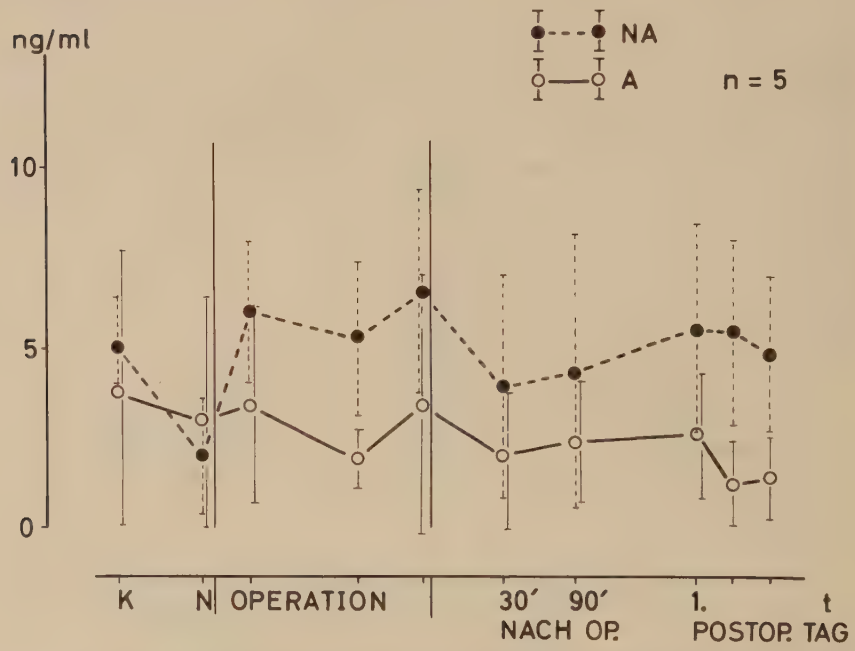

Abb. 8: Plasmaspiegel des Adrenalins (A) und Noradrenalins (NA) bei Frühgeborenen. K = Wert nach Katheterlegung, N = Wert nach Narkoseeinleitung. Die senkrechten Linien markieren die mittleren Operationszeiten.

2. Ergebnisse der Noradrenalinbestimmungen

Der Ausgangswert des Noradrenalins im Plasma beträgt bei den Erwachsenen 2,57 ng/ml. Nach Narkosebeginn ist ein leichter Anstieg auf 3,17 ng/ml zu verzeichnen. Während der Operation, in der postoperativen Phase bis zum Abend und in den folgenden zwei Tagen

schwanken die Meßwerte nur unwesentlich um den Ausgangswert. Statistische Unterschiede sind nicht vorhanden. Allerdings liegen alle Noradrenalinmeßwerte im Niveau höher als die entsprechenden Adrenalinwerte (s. Abb. 4 und Tab. 8).

Die Gruppe der Kinder hat einen Ausgangswert von 2,15 ng/ml. Unter der Narkose erfolgt ein leichter Anstieg auf 2,87 ng/ml. Auf diesem Niveau halten sich auch die Meßwerte während der Operation. Die Werte nach der Operation bis zum Abend des zweiten postoperativen Tages schwanken leicht um den Ausgangswert. Statistische Unterschiede sind nicht zu sehen, auch nicht zur Gruppe der Erwachsenen (s. Abb. 5 und Tab. 8).

Bei den Säuglingen wird ein Ausgangswert von 3,44 ng/ml Noradrenalin gefunden. Der Narkosewert liegt mit 4,23 ng/ml etwas höher. Kurz nach Operationsbeginn steigt der Noradrenalinspiegel auf 5,92 ng/ml an, um am Operationsende mit 7,43 ng/ml sein Maximum zu erreichen. 30 Minuten nach Beendigung der Operation beträgt der Mittelwert nur noch 4,90 ng/ml Plasma und fällt schließlich 90 Minuten nach Operationsende auf 2,91 ng/ml ab. Am Abend des Operationstages ist mit 5,96 ng/ml wieder ein höherer Noradrenalinwert zu beobachten. Im weiteren Verlauf bis zum Abend des zweiten postoperativen Tages bewegt sich der Noradrenalinspiegel bei Werten, die um $\pm$ 2 ng/ml vom Ausgangsniveau differieren. Statistisch sichere Abweichungen vom Ausgangswert sind jedoch trotz der hohen Gipfel weder während der Operation noch danach nachzuweisen. Der am Operationsende gemessene Wert von 7,43 ng/ml liegt aber verglichen mit den entsprechenden Daten der Erwachsenen und Kinder signifikant höher ($p<0{,}03$) , (s. Abb. 6 und Tab. 8).

Die Noradrenalinkonzentration im Plasma beträgt bei der Gruppe der Neugeborenen nach Katheterlegung 3,17 ng/ml. Unter der Narkose erfolgt ein leichter Anstieg auf 3,97 ng/ml. Während der Operation liegt mit 6,58 ng/ml am Anfang und 7,24 ng/ml am Ende ein deutlich erhöhter Plasmanoradrenalinspiegel verglichen mit dem Ausgangswert vor. Der Anstieg ist statistisch signifikant ($p<0{,}0002$ bzw. $p<0{,}02$). Nach der Operation fallen die Werte kontinuierlich ab. Es werden 30 Minuten nach Beendigung der

Operation 5,01 ng/ml, 90 Minuten nach Operationsende 4,47 ng/ml und am Abend 3,19 ng/ml gemessen. In den folgenden zwei Tagen ist ein weiteres Absinken des Noradrenalinspiegels zu beobachten. Die Meßwerte liegen knapp unter dem Ausgangswert (s. Abb. 7 und Tab. 8).

Es muß festgestellt werden, daß in dieser Altersgruppe im Gegensatz zu den vorher besprochenen Kollektiven die Noradrenalinkonzentrationen fast während des gesamten Beobachtungszeitraums hochsignifikant höher liegen als die entsprechenden Adrenalinmeßwerte. Und zwar für den Wert nach Katheterlegung ($p < 0,05$) nach Operationsbeginn ($p < 0,0002$), 30 Minuten nach Operationsende ($p < 0,05$), am ersten und zweiten postoperativen Tag ($p < 0,03$, $p < 0,02$ und $p < 0,05$). Außerdem liegen die Noradrenalinkonzentrationen der Neugeborenen während des operativen Eingriffes verglichen mit den entsprechenden Werten der Erwachsenen und Kinder ebenfalls signifikant höher ($p < 0,05$ und $p < 0,01$ für den Wert nach Operationsbeginn, bzw. vor Operationsende (s. Abb. 4, 5 und 7 und Tab. 8).

Bei der Gruppe der Frühgeborenen beträgt der Noradrenalingehalt im Plasma nach Katheterlegung im Mittel 4,97 ng/ml. Unter der Narkose werden 2,01 ng/ml Noradrenalin gefunden. Bis Beginn der Operation steigen die Werte auf 5,99 ng/ml, 5,31 ng/ml und 6,46 ng/ml am Ende an. Dieser Noradrenalinspiegel während der Operation unterscheidet sich signifikant vom Narkosewert vor Operationsbeginn ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,05$). In der frühen postoperativen Phase fallen die Noradrenalinkonzentrationen auf 3,86 ng/ml nach 30 Minuten und auf 4,30 ng/ml nach 90 Minuten ab. Im Verlaufe des folgenden Tages liegen die Werte mit 5,49 ng/ml, 5,39 ng/ml und 4,79 ng/ml noch deutlich hoch. Der Noradrenalinspiegel bei Operationsende ist mit 6,46 ng/ml gegenüber dem Vergleichswert der Erwachsenen und Kinder signifikant erhöht ($p < 0,01$ (s. Abb. 8 und Tab. 8).

Gruppe		Operationstag							1. postop. Tag				2. postop. Tag		
		f	N	Op.	Op.	Op.-E.	30' nach Op.-E.	90'	a	f	m	a	f	m	a
ERWACHSENE															
n = 14	ng/ml	1,19	1,32	1,26	1,23	1,52	1,86	0,98	0,97	1,42	1,29	1,21	1,16	0,82	1,17
s	" "	1,21	1,56	1,61	0,89	1,18	1,51	0,67	0,65	1,29	0,79	1,15	1,09	0,60	1,03
KINDER															
n = 10	ng/ml	1,94	2,41	1,69	1,85	2,81	2,00	1,83	1,40	1,64	2,63	1,96	2,40	3,40	1,58
s	" "	0,64	2,00	1,14	1.15	2.17	1.65	0.97	0.78	0,93	2,06	1.20	2.43	5,40	0,19
SÄUGLINGE															
n = 9	ng/ml	2,96	2,33	6,77	5,74	6,66	4,02	3,82	2,31	1,78	2,73	2,54	2,18	2,37	2,95
s	" "	2,91	2,22	6,08	6,62	5,80	4,65	4,36	2,19	1,14	1,74	2,93	2,14	2,24	1,08
NEUGEBORENE	K														
n = 8	ng/ml	1,91	2,03	3,09	–	5,33	2,39	2,73	2,16	4,10	2,27	1,04	2,21	1,16	1,07
s	" "	1,06	1,55	1,02	–	8,03	1,36	2,99	2,49	5,56	3,42	0,63	2,75	0,59	0,81
FRÜHGEBORENE	K														
n = 5	ng/ml	3,87	3,02	3,43	1,86	3,35	2,03	2,42	–	2,56	1,18	1,35			
s	" "	4,02	3,43	2,69	0,84	3,55	2,04	1,67	–	1,67	1,10	1,05			

Tab. 7: Plasmaadrenalinspiegel (A) vor, während und nach Operationen bei Erwachsenen, Kindern, Säuglingen, Neugeborenen und Frühgeborenen. N = Narkose, Op. = Operation, E = Ende, K = Wert nach Kathederlegung, f = früh, m = mittags, a = abends, s = Standardabweichung.

Gruppe		Operationstag								1. Postop. Tag			2. postop. Tag		
		f	N	Op.	Op.	Op.-E.	30' nach Op.-E.	90'	a	f	m	a	f	m	a
ERWACHSENE															
n = 14	ng/ml	2,57	3,17	2,54	2,86	2,11	2,52	2,06	2,53	2,95	2,31	2,04	2,88	1,53	2,03
s	" "	1.40	2.50	1,89	1,46	2.06	1.46	1,69	1,18	2,58	1,53	1,51	2,93	1,08	1,47
KINDER															
n = 10	ng/ml	2,15	2,87	3,19	2,69	3,04	2,52	3,09	2,55	1,69	3,08	2,51	2,56	2,43	2,64
s	" "	1,63	2,10	2,65	1,39	1,68	2,40	2,15	1,69	1,37	1,87	1,85	2,01	1,55	1,23
SÄUGLINGE															
n = 9	ng/ml	3,44	4,23	5,92	4,41	7,43	4,90	2,91	5,96	4,39	5,42	3,80	3,69	3,82	2,14
s	" "	2,37	2,83	3,43	2,78	5,37	3,33	2,22	3,39	2,40	3,02	3,37	3,60	3,57	1,47
NEUGEBORENE	K														
n = 8	ng/ml	3,17	3,97	6,58	–	7,24	5,01	4,47	3,19	2,65	2,11	2,33	2,40	2,62	2,89
s	" "	1,15	0,83	1,28	–	3,88	2,99	2,61	0,84	0,77	0,55	1,00	0,63	0,89	1,35
FRÜHGEBORENE	K														
n = 5	ng/ml	4,97	2,01	5,99	5,31	6,46	3,86	4,30	–	5,49	5,39	4,79			
s	" "	1.40	1,62	1,92	2,14	2,91	3,11	3,76	–	2,89	2,51	2,07			

Tab. 8: Plasmanoradrenalinspiegel (NA), vor, während und nach Operationen bei Erwachsenen, Kindern, Säuglingen, Neugeborenen und Frühgeborenen. N = Narkose, Op. = Operation, E = Ende, K = Wert nach Kathederlegung, f = früh, m = mittags, a = abends, s = Standard-abweichung.

F. Diskussion

1. Bedeutung der Katecholamine im frühen Lebensalter

Das sympatho-adrenale System spielt nach den erhaltenen Meßdaten offenbar eine um so größere Rolle, je jünger ein Organismus ist. Diese Beobachtung steht in engem Zusammenhang mit den funktionellen Besonderheiten zahlreicher Organe während der Entwicklung und des Wachstums. (Cheek u. Rowe, 1965, Howard u. Mitarb., 1964). Immer häufiger werden ausgedehnte operative Eingriffe auch im frühesten Lebensalter durchgeführt. Es ist deshalb von großer praktischer Bedeutung, Einzelheiten über die sympatho-adrenale Reaktion im frühen Lebensalter während des Operationsstresses zu kennen.

Die Steuerung des Energiestoffwechsels, das betrifft vor allem den Glukose- und den Fettstoffwechsel, wird entscheidend durch die Katecholamine beeinflußt. Adrenalin wirkt über die Mobilisation von Glukose aus dem Leberglykogen und über die Freisetzung freier Fettsäuren sowie durch die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs direkt auf den Stoffwechsel.

Noradrenalin übt über die Herz-Kreislaufwirkung und die damit verbundene Thermoregulation einen indirekten Einfluß aus. Der Energiestoffwechsel ist um so höher, je jünger ein Organismus ist. Nach den eigenen Untersuchungsergebnissen zeigt der Plasmakatecholaminspiegel bei den Frühgeborenen in der Kontrollperiode die höchsten Werte, bei den Erwachsenen die tiefsten.Die Werte der Erwachsenen entsprechen statistisch den Ruhewerten. Es muß in diesem Zusammenhang erwähnt werden, daß nach den Untersuchungen von Howard u. Mitarb., (1964) auch für die Katecholamine die gleiche Plazentagängigkeit besteht wie bei anderen Hormonen, daß aber durch die kurze Halbwertszeit, wie durch Markierung mit Isotopen nachgewiesen werden konnte, nur etwa 2 % der Katecholamine aus dem mütterlichen Haushalt bei den Neugeborenen gefunden wurden. Die Katecholaminspiegel der Früh- und Neugeborenen beim Operationsstreß entsprechen also der Eigenreaktion.

Die statistische Sicherheit bei den Neugeborenen in der Reaktion auf den Operationsstreß entspricht der Tendenz zu einer noch empfindlicheren Katecholaminausschüttung bei den Frühgeborenen. Die absolut höchsten Noradrenalin- und Adrenalinwerte werden bei den Frühgeborenen gefunden. Dies entspricht durchaus der Tatsache, daß die Aktivität des chromaffinen Gewebes des Zukerkandl'schen Organes, in der frühesten Lebensperiode besonders intensiv ist, wobei Noradrenalin bevorzugt produziert wird, entsprechend der Frühreifung der extramedullären Gewebe (Howard u. Mitarb., 1964). Auch Voorhess (1967) findet auf das Körpergewicht oder die Körperoberfläche umgerechnet eine um so höhere Katecholaminausscheidung im Urin, je jünger die Kinder sind, was eindeutig auf die höhere Katecholaminsekretionsrate im frühen Lebensalter hinweist.

Andererseits ist beschrieben, daß im frühen Lebensalter bei schweren Erkrankungen wie unbeeinflußbaren Infektionen trotz praefinaler Situationen, im Gegensatz zu Erwachsenen nur niedrige Katecholaminspiegel gesehen wurden. (West u. Mitarb. 1951, Migeon u. Mitarb., 1967, Hardaway u. Mitarb., 1967). So bedingen unkomplizierte Streßsituationen, wie Spontangeburten eine hohe Katecholaminausschüttung, während bei der Sectio niedrige Werte gefunden werden (Howard u. Mitarb., 1964). Früh- und Neugeborene, die in desolatem Zustand zur Operation kamen, zeigten auch bei uns einen niedrigen Katecholaminplasmaspiegel. Dies entspricht den Beobachtungen von Migeon u. Mitarb. (1967) bei Kindern mit schwerer septischer Meningitis.
Diese Beobachtungen müssen als Erschöpfung des sympathoadrenalen Systems gesehen werden. Auf unkomplizierte Streßsituationen kann der junge Organismus auch kurzfristig wiederholt gut reagieren, wie Hardy u. Mitarb. (1959) zeigten, und wie wir es bei mehrmals operierten Neugeborenen sehen konnten. Auch kurzfristiger Sauerstoffmangel wird gut toleriert (Stern u. Mitarb., 1961). Es muß angenommen werden, daß das Versagen des sympatho-adrenalen Systems bei Operationen mit komplizierenden septischen Prozessen bei erhöhter Reaktionsbereitschaft eine schnellere Ermüdung des Systems zeigt. Ferner ist bekannt, daß auch der normale Organismus nach der Geburt noch nicht über einen ausgebildeten Immunmechanismus verfügt, der erst im Verlauf des

Lebens erworben wird, und der somit bei septischen Prozessen schnell überlastet ist. Dabei wird das sympathiko-adrenale System besonders tangiert in seinen Funktionen, von der Steuerung des Energiestoffwechsels bis zur Temperaturregulation.

Für klinische Untersuchungen müssen die Störmöglichkeiten des Verhaltens der Katecholamine genau bekannt sein, um Irrtümer weitestgehend auszuschalten. Die Katecholaminsekretion wird von einer Vielzahl von Einflüssen bestimmt, wie Hämorrhagie, Sauerstoffmangel, Azidose, Blutdruck- und Blutzuckerabfall, Kälteexposition, Trauma usw. Diese Ursachen einer verstärkten Katecholaminausschüttung wurden bei den eigenen Untersuchungen weitestgehend ausgeschaltet, um die einzelnen Altersgruppen unter gleichen Bedingungen miteinander vergleichen zu können. Bei den Untersuchungen wurden deshalb die Bedingungen standardisiert. Während des Beobachtungszeitraumes wurden deshalb der Hämatokrit, das Hämoglobin, die Wasserstoffionenkonzentration, Sauerstoff- und Kohlensäuredruck sowie die Körperkerntemperatur und die Herzfrequenz gemessen. Bei Abweichungen vom Normalwert wurden adäquate Behandlungsmaßnahmen eingeleitet.

2. Einfluß der Narkose und der Prämedikation

Bei den vorliegenden Untersuchungen wird eine Fluothan*-Lachgas-Narkose verwendet. Bei dieser Narkoseart wird im Gegensatz zur Äther- und Chloroformnarkose keine Erhöhung des Plasmakatecholaminspiegels beobachtet (Richardson u. Mitarb., 1957). Auch eine Erniedrigung wie sie Hammond u. Mitarb. (1956) und Hardy u. Mitarb. (1959) bei Nembotyl feststellen konnten, erfolgt nicht. Der hypotensive Effekt des Fluothans wird auf die beta-rezeptorenblockerähnliche Wirkung mit konsekutiver Hyperämie zurückgeführt (Raventos, 1956).

Die Prämedikation hat keinen Einfluß auf die Katecholaminausschüttung (Hammond u. Mitarb., 1956, Hardy u. Mitarb., 1959). Die Meßergebnisse während der Narkoseeinleitung stimmen mit diesen Angaben der Literatur überein. Es wird bei allen Gruppen kein sicherer Unterschied zu den Plasmakatecholaminwerten der Kontrollperiode gefunden. Das bedeutet, daß das sympathoadrenale System in der Narkose keine wesentliche Bedeutung hat.

* Fluothan = 2-Brom-2-chlor 1,1,1-trifluoraethan, Fa. Rhein-Pharma

3. Operation und postoperative Phase

Bei erwachsenen Patienten finden Hardy u. Mitarb. (1959), Hammond u. Mitarb. (1956), Konrad u. Mitarb. (1969) und Indeglia u. Mitarb., (1966) bei großen operativen Eingriffen keinen signifikanten Anstieg des Katecholaminplasmaspiegels bzw. der Katecholaminausscheidung und der Eliminierung von Metaboliten im Urin. Lediglich bei großen thoraxchirurgischen Eingriffen, insbesondere bei Anwendung des extrakorporalen Kreislaufes und bei Hypothermie, werden Katecholaminanstiege in der postoperativen Phase beschrieben. In Übereinstimmung damit konnte auch in der Gruppe von 14 Erwachsenen während der intra- und postoperativen Phase kein Anstieg des Plasmakatecholaminspiegels nachgewiesen werden. Kranke mit thorax-chirurgischen Eingriffen oder mit Operationen in Hypothermie wurden von uns nicht untersucht.

Hammond u. Mitarb. (1956) fanden bei einem Fall von Colitis ulcerosa erhöhte Katecholaminwerte. Bei einer Kranken mit einer schweren Colitis ulcerosa des gesamten Colons, bei der eine Colektomie durchgeführt werden mußte, konnte im Gegensatz dazu ebenfalls keine Erhöhung des Plasmaadrenalinspiegels nachgewiesen werden.

Bei einer Gruppe von Kindern im Alter von 5 bis 14 Jahren haben Olthoff u. Gawellek (1968) eine erhöhte Katecholaminausscheidung im Urin gemessen. Bei 10 von uns untersuchten Kindern dieser Altersgruppe findet sich während der Operation und in der postoperativen Phase ein geringer aber nicht signifikanter Anstieg des Noradenalins und Adrenalins..Dies würde sich mit den Befunden dieser Autoren decken. Dagegen werden bei den Gruppen der Säuglinge, der Neu- und Frühgeborenen sehr deutliche Anstiege der Plasmakatecholamine nachgewiesen. Signifikante Erhöhungen der Adrenalin- und besonders der Noradrenalinspiegel unter der Operarion und danach finden sich bei den Neu- und Frühgeborenen. Die Noradrenalinkonzentration im Plasma ist im Mittel fast doppelt so hoch wie die von Adrenalin. Dieser Befund stimmt überein mit den Untersuchungsergebnissen von Hammond u. Mitarb. (1956) und Hardy u. Mitarb. (1959). Die Reaktivität des sympatho-adrenalen Systems im frühen Lebensalter läßt sich anhand unserer Meßergeb-

nisse belegen. Dafür, daß es sich um eine echte, stärkere Reaktion handelt, spricht m.E. auch, daß die Operationszeiten bei den Frühgeborenen und Säuglingen am kürzesten sind.

4. Die Bedeutung der erhöhten Reaktivität des sympathicoadrenergen Systems im frühen Lebensalter

Auf die durch die Katecholamine entscheidend mitgesteuerte höhere Metabolisationsrate ist bereits hingewiesen worden. Durch die ausgeprägte Reaktivität steht dem jungen Organismus ein außerordentlich schnell wirkendes Regulationssystem zur Verfügung, welches entscheidend zur Aufrechterhaltung der Homöostase in Streßsituationen beiträgt, wobei auch wiederholt eine gute Reaktion beobachtet wird. Besonders die Frühgeborenen zeigen auch nach der Operation immer wieder hohe Werte, die der empfindlichen Reaktivität in diesem Alter entsprechen. Auf der anderen Seite führt die Erhöhung des Katecholaminspiegels zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches, d.h. zu einem weiteren Anstieg des Stoffwechsels mit entsprechend vermehrtem Anfall saurer Valenzen. Die Azidose wiederum verstärkt die Katecholaminsekretion, wobei die Reaktion der Rezeptoren herabgesetzt ist. Es entsteht rasch ein Circulus vitiosus, der bei komplizierenden Faktoren wie Infektionen und etwa Aussetzen der Nierenfunktion deletär den Erfolg einer Operation beeinflussen kann.

G. Zusammenfassung

Um die Funktion des sympathiko-adrenalen Systems in der präintra- und postoperativen Phase in verschiedenen Lebensaltern zu prüfen, werden das freie Adrenalin und Noradrenalin im Plasma bei Erwachsenen, Kindern älter als ein Jahr, Säuglingen, Neu- und Frühgeborenen bestimmt.

In Übereinstimmung mit der Literatur wird bei den Erwachsenen in der intra- und postoperativen Phase kein Anstieg der Katecholamine im Plasma beobachtet. Noradrenalin liegt im Niveau etwas höher als Adrenalin.

Die Gruppe der Kinder zeigt einen leichten Anstieg der Katecholaminspiegel während der Operation. Statistisch sichere Erhöhung der Katecholaminsekretion, wie sie Olthoff u. Gawellek beschrieben haben, können nicht bestätigt werden.

Bei der Gruppe der Säuglinge erfolgt ein deutlicher Anstieg des Plasmakatecholaminspiegels unter der Operation. Die Neu- und Frühgeborenen reagieren auf den Operationsstreß mit einer statistisch sicheren Erhöhung der Katecholaminsekretion, besonders des Noradrenalins, unter der Operation.

Aus den vorliegenden Ergebnissen wird deutlich, daß das sympatho-adrenale System umso empfindlicher auf den Operationsstreß reagiert, je jünger ein Organismus ist.

Die Bedeutung der erhöhten Reaktivität des sympathico-adrenalen Systems im frühen Lebensalter wird diskutiert.

H. Literaturverzeichnis

Ahlquist, R. P.: "A study of the adrenotropic receptors." Amer. J. Physiol. 153,586 (1948).

Armstrong, M. D.: "Estimation of 3-methoxy-r-hydroxymandelic acid for the detection of pheochromocytoma". Pamphlet privately circulated by the author, Fels Research Institute, Yellow Springs, Ohio, (1957).

Axelrod, I. a. R. Tomchick: "Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols". J. Biol. Chem., 233, 702-714 (1958).

Bertler, A., A. Carlsson a.E. Rosengren: "A method for the fluorometric determination of adrenaline and noradrenaline in tissue". Acta Physiol. scand., 44, 273-292 (1958).

Blaschko, H., D. Richter u. H. Schlossmann: "The oxidation of adrenaline and other amines". Biochem. J., 31, 2187-2196, (1937).

Blaschko, H., P. Hagen a. A. D. Welch: "Observations on the intracellular granules of the adrenal medulla". J. Physiol., 129, 27-49 (1955)

Blaschko, H.: "The development of current concepts of catecholamine formation". Pharmacol. Rev., 11, 307-316 (1959).

Bone, A. D.: "The microestimation of adrenaline in blood by chemical methods." J. Med. Lab. Techn., 11, 212-219 (1953).

Cheek, D. B., Malinek a. I. M. Fraillon: "Plasma adrenaline and noradrenaline in the neonatal period, and infants with respiratory distress syndrome and placental insufficiency". Pediatrics, 31, 374-381 (1963).

Cheek D. B. a. R. D. Rowe: "Aspects of sympathetic activity in the newborn, including the respiratory distress syndrome." The Pedietric Clinics of North America, 13, 863-877 (1965).

Close, S. A., I. A. Wagner, R. A. Kloehn a. R. C. Kory: "The effect of norepinephrine on survival in experimental acute hemorrhagic hypotension." Surgical Forum, 8, 22-26 (1958).

Cohen, G. a. M. Goldenberg: "Simultaneous fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in plasma: Fluorescence characteristics of adrenolutine and noradrenalutine and their simultaneous determination in mixtures." J. Neurochem., 2, 58-70 (1957).

Cohen, G. a. M. Goldenberg: "The simultaneous fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in plasma: Peripheral venous plasma concentrations in normal subjects and in patients with pheochromocytoma.
J. Neurochem., 2, 71-80 (1957).

Endel, D. und G. Hollmann: "Nachweis von Adrenalin und Noradrenalin in kleinen Blutvolumina".
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem., 8, 77-79 (1970).

Euler von, U. S. a. S. Hellner: "Excretion of epinephrine and norepinephrine in muscular work".
Acta physiol. scandinav., 26, 183-189 (1952).

Euler von, U. S.: "Adrenaline and noradrenaline, distribution and action".
Pharmacol. Rev., 6, 15-22 (1954).

Euler von, U. S.: "Noradrenaline: Chemistry, physiology, pharmacology and clinical aspects".
Springfield, Ill., C. C. Thomas, (1956).

Euler von, U. S.: "Development and applications of the trihydroxyindole method for catecholamines".
Pharm. Rev., 11, 262-274 (1959).

Gebhard, W.: "Alpha und Betarezeptoren und deren pharmakologische Beeinflussung".
Med.Klin., 64, 822-826 (1969).

Goldfien, A., S. Zileli, De W. Goodman a. G. W. Thorn: "The estimation of Epinephrine and norepinephrine in human plasma".
J. Clin. Endocr., 21, 281-295 (1961)

Gladtke, E.: "Die Reifung von Stoffwechselfunktionen beim Neugeborenen".
Med. Welt, 21, 1305-1313 (1970).

Greenberg, R. E. a. J. Lind: "Catecholamines in tissue of the human fetus".
Pediatrics, 27, 904-911 (1961).

Häggendal, J.: "An improved method for fluorimetric determination of small amounts of adrenaline and noradrenaline in plasma and tissue".
Acta Physiol. scand., 59, 242-254, (1963).

Hammond, W. G., L. Aronow a. F. D. Moore: "Studies in surgical endocrinology: Plasma concentrations of epinephrine and norepinephrine in anesthesia, trauma and surgery as measured by a modification of the method of Weil-Malherbe and Bone".
Ann. Surg., 144, 715-731 (1956).

Hardaway, R. M., P. M. James, R. W. Anderson a. C. E. Bredenberg: "Intensive Study and treatment of shock in Man."
J. of The American Med. Ass., 199, 779-790 (1967).

Hardy, I. D., T. Carter a. M. D. Turner: "Catecholemine metabolism: Peripheral plasma levels of epinephrine and norepinephrine during laparotomy and different types of anesthesia in dogs, during operation in man (including adrenal vein sampling) and before and following resection of a pheochromocytoma associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis".
Ann. Surg., 150, 666-683 (1959).

Hollmann, G. D., Endel, J. Körner, A. Fischer u. D. Schmidt: "Klinische Untersuchungen zur Reaktion der kindlichen Nebenniere im Stress".
Mschr. Kinderheilk., 118, 246-248 (1970).

Howard, W. F., P. I. Devitt a. R. W. Stander: "Catecholamine content of the initial voided urine of newborn".
Amerec. J. of Obstetr. and Gyn., 89, 615-618 (1964).

Indeglia, R. A., M. I. Levy, R. C. Lillehei, D. B. Todd a. W. C. Lillehei: "Correlation of Plasma catecholamines, renal function and the effects of Dibenzyline on cardiac patients undergoing corrective surgery".
J. of Thor. and Cardiov. Surg. 51, 244-257 (1966).

Karlberg, P., R. E. Moore u. T. W. Oliver: "The thermogenic response of the newborn infant to noradrenaline".
Acta Pediat., 51, 284-288 (1962).

Konrad, R. M., I. Haase u. W. Staib: "Die Katecholaminausscheidung nach thoraxchirurgischen Eingriffen".
Zbl. Chir., 15, 473-485 (1969).

Kuschke, H.I.: "Untersuchungen über den Erregungszustand des sympathischen Nervensystems und des Nebennierenmarkes bei kardiovaskulären Erkrankungen".
Arch. Kreislaufforsch., 36, 104-136 (1961).

Lund, A.: "Fluorimetric determination of adrenaline in blood: New sensitive and specific method".
Acta pharm. et tox., 5, 231-245 (1949).

Lydtin, H.: "Die medikamentöse Blockade der adrenergen beta-Rezeptoren".
Dtsch. med. Wschr., 9, 401-405, (1967).

Mangan, G. F. u. J. W. Mason: "Fluorimetric measurement of exogenous and endogenous epinephrine and norepinphrine in peripheral blood".
Am. J. Physiol., 194, 476-483, (1958).

Manger, W. M., J. L. Bollman, F. T. Maher, a. J. Berkson: "Plasma concentration of epinephrine and norepinephrine in hemorrhage and anaphylactic shock".
Am. J. Physiol., 190, 310-316 (1957).

Meesmann, W., W. Braasch, u. G. W. Bachmann: "Die Beeinflussung der Katecholaminwirkung auf die Herzdynamik und Herzstoffwechsel durch Propranonol (Dociton) im im Tierexperiment", In Beta-Rezeptoren-Blockade, Kreislauf-Bücherei, Verl. Steinkopff Bd. 23, (1967).

Migeon, C. J., F. M. Kenny, W. Hung a. M. L. Voorhess: "Study of adrenal function in children with meningitis", Pediatrics, 40, 163-182 (1967).

Mitchell, F.: "Steroid metabolism in the fetoplacental unit and in early childhood". Vit. a. horm., 25, 191-269, (1967).

Olthoff, D. u. F. Gawellek: "Die Ausscheidung von Nebennierenhormonen nach akuten Erkrankungen, Verletzungen und Operationen.' In Sammelband der 6. wissenschaftlichen Chirurgentagung der DDR 1364-1367 (1968).

Price, H. L. a. M. L. Price: "Chemical estimation of epinephrine and norepinephrine in blood". J. Lab. a. Clin. Med., 50, 769-780 (1957).

Rapela, C. E. u. B. A. Houssay: "Adrenalina y noradrenalina de la largre suprarenal de perro durante da asfixia". Rev. Soc. Argent. Biol., 28, 7, (1952).

Raventos, J.: "Action of fluothane – a new volatile anesthesia". Brit. J. Pharm., 11, 394-398 (1956).

Richardson, I. A., E. F. Woods a. A. K. Richardson: "Plasma concentrations of epinephrine and norepinephrine during anesthesia". J. Pharm. exp. Ther., 119, 378-386 (1957).

Riegel, K.: "Therapie von Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts bei Kindern". Dtsch. med. Wschr., 19, 1021-1024 (1969).

Ritzel, G. u. W. A. Hunzinger: "Über die Bestimmung von Katecholaminen im Urin, Normalwerte in Abhängigkeit vom Lebensalter und Befunde bei Hypertonie". Klin. Wschr., 41, 419-423 (1963).

Sachs, L.: "Statistische Auswertungsmethoden". Verl.: Springer Berlin, Heidelberg, New York (1969).

Scopes, W. I. a. I. P. M. Tizard: "The effect of intravenous Noradrenaline on the oxygen consumption of new-born mammels". A. Physiol., 165, 305-326 (1963).

Stern, L., R. E. Greenberg a. I. Lind: "Catecholamine excretion in the newborn period: Effect of short periods of induced hypoxia". Acta Paed., 50, 497-504 (1961).

Stern, L., H. L. Martin a. I. Leduc: "Environmental temperature, oxygen consumption and catecholamine excretion in newborn infants." Pediatrics, 36, 367-372 (1965).

Voorhess, M. L.: "Urinary catecholamine excretion by healthy children". Pediatrics, 39, 252-257 (1967).

Weil-Malherbe, H. a. A. D. Bone: "Fluorometrec estimation of adrenaline and noradrenaline in plasma". Biochem., 67, 65-73 (1957).

Weil-Malherbe, H.: "The fluorimetic estimation of catecholamines". Meth. med. Res., 9, 130-146 (1961).

Weiss, I. u. E. Schumann: "Der Einfluß hypothalamischer und mesenzephaler Strukturen auf den Adrenalingehalt des Nebennierenmarkes der Ratte". Ergebn. exper. Med., 3, 338-344 (1970).

West, G., D. M. Shepherd a. R. S. Hunter: "Adrenaline and noradrenaline concentrations in adrenal glands at different ages and in some diseases." Lancet, 2, 966-969 (1951).

Woods, E. F., J. A. Richardson, A. K. Richardson a. R. F. Bozeman: "Plasma concentration of epinephrine and arterenol following the actions of various agents on the adrenals". J. Pharmacol. Exptl. Therap., 116, 351-355 (1956).

Wurtman, R. I. a. I. Axelrod: "Latin American Symposion on Catecholamines". Science, 154, 680-681 (1966).

Young, I. G. a. I. Gray: "Biochemical response to trauma: Epinephrine and norepinephrine levels in plasma of rats subjectet to tumbling trauma". Amer. J. Physiol., 186, 67-78 (1956).

J. Lebenslauf

Am 6. April 1939 wurde ich als Sohn des Werkmeisters Hermann Körner und seiner Ehefrau Rosa in Brandenburg an der Havel geboren. Nach dem Kriege besuchte ich die Volksschule in Walldorf, dann die Höhere Handelsschule und die Wirtschaftsoberschule in Heidelberg, wo ich 1958 die Reifeprüfung ablegte. Ab Oktober 1958 Studium der Volkswirtschaft an der Universität Heidelberg. Nach der Ergänzungsprüfung zur Reifeprüfung am Goethe-Gymnasium in Karlsruhe im Oktober 1959 Wechsel in die Fachrichtung Medizin. 1960 Vorphysikum, 1963 Physikum nach vorher abgelegter Prüfung in Latein. 1968 Staatsexamen in Heidelberg. Danach Tätigkeit als Medizinalassistent an der Chirurgischen Universitätsklinik in Heidelberg und im Krankenhaus Salem auf der Inneren Abteilung in Heidelberg. Im Oktober 1970 Approbation als Arzt durch das Innenministerium Baden-Württemberg. Jetzt bin ich seit dem 1. September 1971 als Assistent auf der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Pforzheim tätig.